

## ПРОИЗВОДНЫЕ ЛИПИДНЫХ МОЛЕКУЛ И ИХ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ

*Шавалда Е. С.<sup>1</sup>, Мелик-Касумов Т. Б.<sup>2</sup>, Батян А. Н.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра экологической медицины и радиобиологии  
УО «Международный государственный экологический институт  
имени А. Д. Сахарова» БГУ

<sup>2</sup> ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»  
Минск, Беларусь

**Актуальность.** Эпилепсия – одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний человека, сопровождающееся повторяющимися судорожными припадками.

Основная цель фармакотерапии эпилепсии – полное прекращение эпилептических приступов без побочных явлений как нервно-психического, так и соматического характера. В настоящее время не существует одного лекарства, способного полностью избавить пациентов от приступов эпилепсии. Это объясняется прежде всего тем, что эпилепсия – полиэтиологическое заболевание. В 30% случаев у пациентов наблюдается фармакорезистентная эпилепсия, требующая нейрохирургического лечения: резекции эпилептического очага, гемисферэктомии, каллозотомии и др.

Таким образом, постоянный поиск новых биологически активных соединений с противосудорожной активностью, а также исследование структуры и механизмов функционирования собственной противосудорожной системы мозга – наиболее актуальные направления современной экспериментальной эпилептологии [1].

Липидные сигнальные молекулы и промежуточные продукты метаболизма липидов привлекают все большее внимание исследователей, так как способны оказывать как сигнальное воздействие через G-белок-связанные рецепторы, так и непосредственно стабилизировать мембраны нейронов. К этой группе относят элементы эндоканнабиноидной системы, ацилэтаноламины и ациламинокислоты, церамиды и другие производные жирных кислот.

Амиды жирных кислот – перспективная группа эндогенных липидных соединений, которые могут обладать противосудорожным эффектом. Так, пальмитоилэтаноламид (PEA) синтезируется в нервной ткани «по требованию» из мембранных фосфолипидов. PEA обладает противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, стимулирует синтез нейростероидов, ускоряет регенерацию тканей и

регулирует активацию тучных клеток. Обнаружены также его противосудорожные свойства: он способен защищать нейроны от эксайтотоксического действия глутамата [2]. Олеамид модулирует активность нескольких важных сигнальных систем: для него характерна позитивная модуляция рецепторов ГАМК-А и ингибирование глициновых рецепторов, активация СВ1 и серотониновых рецепторов. В *in vivo* моделях отмечен его умеренный противосудорожный эффект [3]. N-стеароилэ-таноламин – это N-ацилэ-таноламин, который способен оказывать широкий спектр физиологических эффектов. Его эффективность подтверждена при заживлении ожоговых травм. Он способен оказывать общее противовоспалительное действие при разных патологических процессах [4].

**Цель** данного исследования – оценить противосудорожный потенциал N-стеароилэ-таноламина в модели эпилепсии *in vivo*.

**Материалы и методы исследования.** В экспериментах использовали 18 самцов крыс линии Wistar весом 230-280 г. Преходящие судорожные припадки вызывали внутрибрюшинной инъекцией пентилентетразола в дозе 60 мг/кг. Животные были разделены на 3 группы. В первой группе (контрольная) животным за 30 мин. до инъекции ПТЗ внутрибрюшинно вводили физ. раствор в объеме 1 мл. Второй группе (NSE) в аналогичных условиях вводили раствор N-стеароилэ-таноламина в дозе 1 мг/кг в смеси растворителей состава: 5% этиловый спирт, 5% полисорбат-80, 90% физ. раствор, по объему. Животные третьей группы (растворитель) за полчаса до инъекции ПТЗ получали инъекцию смеси растворителей указанного выше состава.

После инъекции ПТЗ животное помещали в отдельную клетку и записывали поведение на цифровую видеокамеру в течение 45 минут. Степень судорог оценивали по модифицированной 6-балльной шкале Расина. Помимо максимального отмеченного балла судорог регистрировали латентный период наступления первого приступа, а также суммарную интенсивность судорожной активности в течение 45 минут.

Суммарная интенсивность судорожной активности рассчитывалась как сумма произведений продолжительности и интенсивности (в баллах) каждого приступа.

**Результаты исследования.** Средний латентный период между введением ПТЗ и первым признаком эпилептических судорог в контрольной группе составил 73 секунды. В среднем максимальный балл приступа по шкале Расина составил 4,4, интенсивность судорог – 156. Индивидуальные данные и средние значения показали, что использу-

емая доза достаточна для скорого развития выраженной судорожной активности.

Введение NSE за полчаса до инъекции ПТЦ приводило к небольшому (однако недостоверному) увеличению среднего латентного периода до 93 секунд. Средний максимальный балл здесь составил 4,5, интенсивность судорог – 158.

В 3-й группе у всех крыс встречался высокий максимальный балл – 5. Среднее значение латентного периода составило 91,5, интенсивности судорог – 125. Несмотря на значительное увеличение латентного периода во 2-й и 3-й группах, из-за высокой дисперсии оцениваемых показателей различия между ними являются недостоверными.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что NSE в дозе 1 мг/кг, введенный внутривенно, не приводит к изменению ни одного из оцененных параметров судорожной активности у крыс в использованной модели. С другой стороны, результаты, полученные в ходе выполнения настоящей работы, позволяют также сделать вывод о том, что использованная смесь растворителей не оказывает никакого действия на развитие индуцированных ПТЗ судорог, поэтому может быть использована в последующих экспериментах.

В дальнейшем планируется проверить противосудорожное действие NSE в более высоких дозах – 10-40 мг/кг, с применением его суспензии в растворителе, и разных способов введения.

#### **Выводы:**

1. Установить, что N-стеарилоэтаноламид в дозе 1 мг/кг не подавляет эпилептические припадки, вызванные PTZ.

2. Использованный растворитель состава 5% этиловый спирт, 5% полисорбат-80, 90% физ. раствор по объему не оказывает эффекта на развитие припадков в использованной модели, благодаря чему может быть применен в дальнейших экспериментах по изучению противосудорожного эффекта производных жирных кислот.

3. Необходимо провести дополнительные серии экспериментов для оценки эффектов NSE в использованной модели. Для этого следует увеличить его концентрацию. Учитывая крайне слабую растворимость данного соединения, в дальнейшем стоит рассмотреть способы введения его суспензии.

#### **Литература**

1. Одинак, М. М. Эпилепсия / М. М. Одинак, Д. Е. Дыскин. – Политехника, 1997. – 233 с.
2. Giuseppina Mattace Raso et al. Palmitoylethanolamide in CNS health and disease, Elsevier, 2014. – 86 p.